

## Εισαγωγή στη Φαρμακοεπαγρύπνηση Η ευρωπαϊκή στρατηγική

Η Ελλάδα ως μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει την υποχρέωση, όπως και τα άλλα κράτη-μέλη, να συμμορφώνεται με τη Φαρμακευτική Νομοθεσία, η οποία αφορά στο νομικό πλαίσιο που καθορίζει την ανάπτυξη, διάθεση και ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι εξελίξεις στον τομέα της Επιστήμης, και ιδιαίτερα στον τομέα της Τεχνολογίας, είναι φανερό ότι επηρεάζουν όλους τους επιστημονικούς κλάδους, και φυσικά τη Φαρμακευτική επιστήμη. Καινοτομίες στην τεχνολογία οδηγούν σε αναθεωρήσεις όχι μόνο στην ερευνητική στρατηγική της επιστημονικής κοινότητας, αλλά και των απόψεων περί του κοινωνικού και οικονομικού περιβάλλοντος.



Στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων γίνεται φανερό ότι διαμορφώνεται ένα νέο περιβάλλον που θα πρέπει να οριοθετηθεί στο πλαίσιο της κοινωνικής ευρωπαϊκής πολιτικής. Αυτό οφείλεται στις εξελίξεις τόσο της τεχνολογίας όσο και των διεθνών οικονομικών δεδομένων.

Το Φάρμακο είναι κοινωνικό αγαθό, δεν είναι προϊόν ανταγωνισμού και κερδοσκοπίας, και θα πρέπει να προσφέρεται στον άνθρωπο όταν το έχει ανάγκη. Θα πρέπει να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο, αποτελεσματικό (efficacy) στην κλινική πράξη και όχι μόνο στις κλινικές μελέτες (effectiveness), και ασφαλές. Επειδή η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αναγνωρίζει ότι οι επιστημονικές εξελίξεις

και τα καινοτόμα φάρμακα που παράγονται απαιτούν την ύπαρξη νομοθεσίας-ρυθμιστικών διατάξεων (Regulatory affairs), οι οποίες θα επιτρέπουν την πρόσβαση των ασθενών σε αποτελεσματικά αλλά και ασφαλή φάρμακα, αποφάσισε την αναθεώρηση της υφιστάμενης νομοθεσίας το 2001 με την Οδηγία 2004/27/ΕΚ, η οποία είναι γνωστή και ως REVIEW 2001, με στόχους:

1. Την άρση των εναπομεινάντων εμποδίων στη λειτουργία της κοινής αγοράς.
2. Την εξασφάλιση και επίτευξη υψηλού επιπέδου δημόσιας υγείας.
3. Τη γρήγορη πρόσβαση των ασθενών σε καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα.
4. Τη βελτίωση της ανταγωνιστικότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακευτικής Βιο-

### Αρθρογράφος

**Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος**  
Αναπληρωτής Καθηγητής  
Τμήμα Φαρμακευτικής,  
Τομέας Φαρμακευτικής  
Τεχνολογίας,  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

μηχανίας.

5. Την ολοκλήρωση της Ενιαίας Αγοράς.

6. Την προετοιμασία για τη διεύρυσή της.

7. Τη βελτίωση των διαδικασιών έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίσης, αυτή η οδηγία αφορά σε τροποποιήσεις όπως:

- προϊόντα που εμπίπτουν σε περισσότερες από μία νομοθεσίες, π.χ. καλληυντικά,
- γενική άδεια κυκλοφορίας (Global Marketing Authorization),
- διαφάνεια,
- επιπτώσεις στο περιβάλλον, προφύλαξη, ασφάλεια και αποθήκευση,
- ορθή κλινική πρακτική,
- περίοδοι προστασίας δεδομένων,
- ευρωπαϊκό προϊόν αναφοράς,
- φαρμακοεπαγρύπνωση κ.ά.

Όσον αφορά τη Φαρμακοεπαγρύπνωση, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αναγνωρίζοντας τη σημασία της ασφάλειας των ευρωπαίων πολιτών όσον αφορά τη χρήση των φαρμάκων και λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι

- ✓ τα φάρμακα σώζουν ανθρώπινες ζωές,
  - ✓ βελτιώνουν τη διαβίωση,
  - ✓ παρουσιάζεται επιτακτικά η ανάγκη της πληροφόρησης σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες (Α.Ε.),
  - ✓ οι Α.Ε. αποτελούν την 5η αιτία θανάτου,
- τον Φεβρουάριο του 2007 δημοσιοποίησε τη στρατηγική για την καλύτερη προστασία της δημόσιας υγείας, μέσω της εκλογίκευσης και ισχυροποίησης του συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνωσης. Η πρόταση της Επιτροπής προς τα κράτη-μέλη σχετίζεται με το γεγο-

νός ότι οι διαδικασίες που αφορούν τη Φαρμακοεπαγρύπνωση στην Ε. Ε. είναι πολύπλοκες και μη αποτελεσματικές, και αδυνατούν να λάβουν υπ' όψιν τις καινοτομίες των φαρμακευτικών προϊόντων αλλιά και την επανάσταση που συντελείται στην επιστήμη και στα πληροφοριακά συστήματα.

Έτσι, στην προσπάθεια για ορθολογιστική δημιουργία ρυθμιστικών διατάξεων που αφορούν στην ασφαλή κυκλοφορία καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων πρότεινε μια στρατηγική που περιλαμβάνει

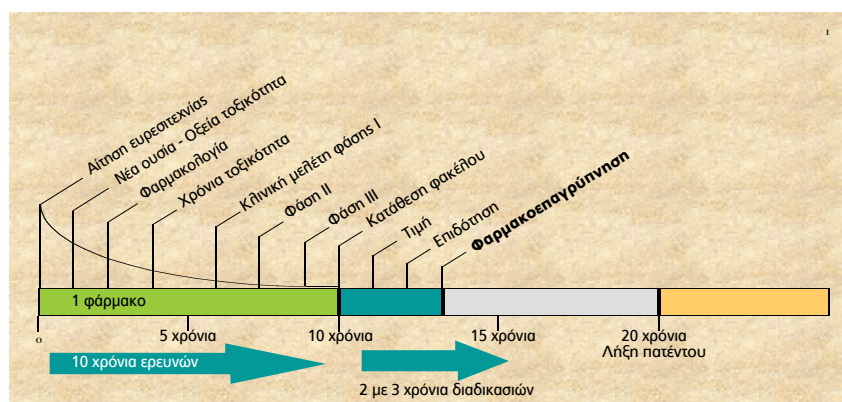
- αποτελεσματικότερη εφαρμογή του υπάρχοντος νομικού πλαισίου που αφορά στη Φαρμακοεπαγρύπνωση,
- προτάσεις για βελτίωση του υπάρχοντος νομοθετικού πλαισίου της Φαρμακοεπαγρύπνωσης.

## 1. Στρατηγική για τη Φαρμακοεπαγρύπνωση στην Ευρωπαϊκή Ένωση

### 1.1. Στάδια ανάπτυξης των Φαρμάκων

Πριν από την έναρξη των σταδίων ανάπτυξης ενός φαρμάκου, είναι φανερό ότι διεξάγεται ερευνητική δραστηριότητα που μπορεί να διαρκέσει πολλή χρόνια ή και δεκαετίες. Η έρευνα περιλαμβάνει την παραγωγή του βιοδραστικού μορίου, το οποίο μπορεί να αποκτηθεί ή με την απομόνωσή του από φυσικές πηγές, π.χ. φυτά, μικροοργανισμούς, τη σύνθεσή του ή τη βιοτεχνολογική του παραγωγή. Μετά την απόκτηση του βιοδραστικού μορίου ακολουθούν οι φαρμακολογικές μελέτες για την αξιολόγηση του τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε πειραματόζωα. Μετά το τέλος αυτών των προκλινικών μελετών, και εφόσον το προϊόν κριθεί ότι μπορεί να προχωρήσει στη διαδικασία της ανάπτυξης πλέον του φαρμάκου, αρχίζουν οι κλινικές μελέτες και οι διαδικασίες που περιγράφονται στο Σχήμα 1.

Είναι φανερό ότι μετά την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών γνωρίζουμε πολλά για το φάρμακο που βρίσκεται στην αγορά. Επειδή, όμως, ο αριθμός των εθελοντών κατά τις κλινικές μελέτες είναι μικρός (μερικές χιλιάδες) και όχι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού



Σχήμα 1. Στάδια ανάπτυξης του φαρμάκου και ο απαιτούμενος χρόνος για την ολοκλήρωση των μελετών.

στον οποίο το φάρμακο διατίθεται, υπάρχουν πολλά ακόμα που θα πρέπει να διερευνηθούν.

Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν κατηγορίες ατόμων που αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες:

- Νέοι
- Ηλικιωμένοι
- Γυναίκες με μικρά παιδιά
- Έγκυες
- Άτομα με

καρδιοπάθειες, νεφροπάθειες, ηπατοπάθεια και επίσης άτομα με εγκατεστημένη φαρμακευτική αγωγή.

Η Φαρμακοεπαγρύπνωση παρουσιάζεται ως η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου στην κλινική πράξη και όχι στις κλινικές μελέτες.

### 1.2. Ορισμός και σκοπός της Φαρμακοεπαγρύπνησης

Φαρμακοεπαγρύπνηση είναι ο επιστημονικός τομέας της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων αλλήλα και των διαδικασιών για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου και τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων από τη χρήση τους.

Η λειτουργία αυτής της διαδικασίας περιλαμβάνει:

1. Συλλογή και διαχείριση δεδομένων που αφορούν στην ασφάλεια των φαρμάκων.
2. Ανίχνευση σημάτων κινδύνου μέσω της ανάλυσης των δεδομένων.
3. Αξιολόγηση των δεδομένων και λήψη αποφάσεων με βάση τα ζητήματα ασφάλειας.
4. Ενέργειες για προστασία της δημόσιας υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της εφαρμογής των ρυθμιστικών διατάξεων του νομοθετικού πλαισίου.
5. Επικοινωνία με Εθνικούς Οργανισμούς Φαρμάκων.

σμούς Φαρμάκων.

### 6. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Σκοπός της Φαρμακοεπαγρύπνησης είναι να διασφαλίσει ότι για τα κυκλοφορούντα φάρμακα τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Αυτό επιτυγχάνεται με την ταυτοποίηση των νέων Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Α.Ε.), με την προώθηση της ασφαούς χρήσης των φαρμάκων και με την πρόληψη των Α.Ε. Επίσης, η ισχυροποίηση της ασφαούς χρήσης των φαρμάκων, κατά την κλινική πράξη και η διασφάλιση ότι ο συνταγογράφος και ο ασθενής έχουν την απαραίτητη πληροφόρηση για την ασφαλή τους χρήση, συμβάλλει στη διαδικασία της Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η Φαρμακοεπαγρύπνηση αφορά ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, φαρμακευτικές εταιρείες και οργανισμούς φαρμάκων. Οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται είναι οι ιατροί, οι φαρμακοποιοί και οι νοσοκόμες.

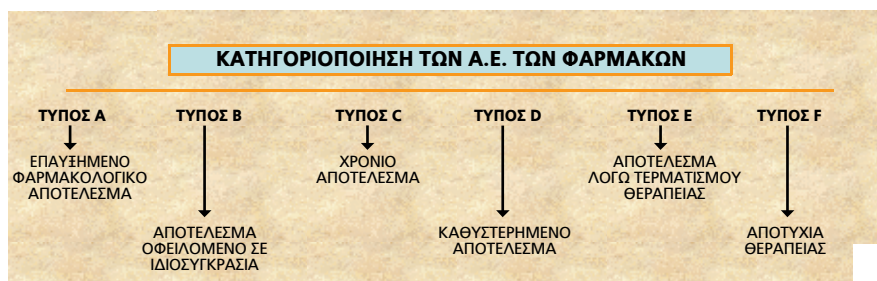
### 1.3. Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Α.Ε.) Ορισμός - Κατηγοριοποίηση

Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο όρος Ανεπιθύμητες Ενέργειες περιγράφει τις ανεπιθύμητες αρνητικές συνέπειες που σχετίζονται με τη χρήση δεδομένου φαρμάκου.

Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του φαρμάκου στο εμπόριο, εμφανίζονται Α.Ε. που δεν είχαν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και αυτό γιατί η αντιπροσώπηση του πληθυσμού ήταν μικρή. Έτσι μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες με μακρά περίοδο λανθάνουσας κατάστασης.

- Α.Ε. που εμφανίζονται μετά από μακρά έκθεση στο φάρμακο
- Α.Ε. εξαιτίας της μακράς συσσώρευσης
- Α.Ε. εξαιτίας της κακής χρήσης ή κατάχρησης του φαρμάκου
- Α.Ε. που μιμούνται συχνές παθήσεις.

Η κατηγοριοποίηση των ΑΕ φαίνεται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2.

Κατηγοριοποίηση των Α.Ε. των φαρμάκων.

Τα στατιστικά στοιχεία που αφορούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων φανερώνουν ότι περισσότερα από 130 φάρμακα έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία για λόγους ασφάλειας τα τελευταία 40 χρόνια. Επίσης, το 1/2 των φαρμάκων αποσύρονται από την κυκλοφορία εντός των δύο πρώτων ετών, ενώ περισσότεροι από 100.000 θάνατοι ανά έτος οφείλονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

## 2. Ευρωπαϊκό Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης (Eudravigilance)

Η Φαρμακοεπαγρύπνηση στην Ε.Ε. ουσιαστικά διαχειρίζεται από τον ΕΜΕΑ, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση και ανάπτυξη βάσης δεδομένων για τις Α.Ε. στην Ε.Ε. Αυτό το σύστημα ονομάζεται Eudravigilance και περιλαμβάνει βάσεις δεδομένων για ΑΕ τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Αυτό το δίκτυο διαχειρίζεται τα δεδομένα της Φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τις Α.Ε. τόσο κατά τη διάρκεια ανάπτυξης των φαρμάκων όσο και της έγκρισης κυκλοφορίας του φαρμάκου. Το Ευρωπαϊκό Σύστημα περιλαμβάνει:

1. Ηλεκτρονικό σύστημα διαχείρισης δεδομένων.
- Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM) για διαχείριση υπόπτων ση-

μαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs))

- Eudravigilance Post-Authorization Module (EVPM) for post-authorization ICSRs

2. Πρώιμη ανίχνευση προβλημάτων ασφάλειας νεοκυκλοφορούντων φαρμάκων.

3. Σύστημα λήψης αποφάσεων βασισμένο στη γενικότερη γνώση των Α.Ε. ενός φαρμάκου.

4. Σύστημα συνεχούς παρακολούθησης και αξιολόγησης πιθανόν παραμέτρων ασφάλειας φαρμάκων σε σχέση με τα δεδομένα των Α.Ε.

### 3. Διεθνής συνεργασία για το Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Η διεθνής συνεργασία για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση υποστηρίζεται από το International Monitoring Programme. Περισσότερες από 80 χώρες συνεργάζονται μέσω του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και αναφέρουν ή ενημερώνονται για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

Επίσης, υπάρχει το Uppsala Monitoring Center, όπου οι συνεργαζόμενες χώρες ενημερώνουν το κέντρο παρακολούθησης των Α.Ε., το οποίο βρίσκεται στην Ουψάλα και οι αναφορές αυτές καταχωρίζονται σε διεθνή βάση δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).

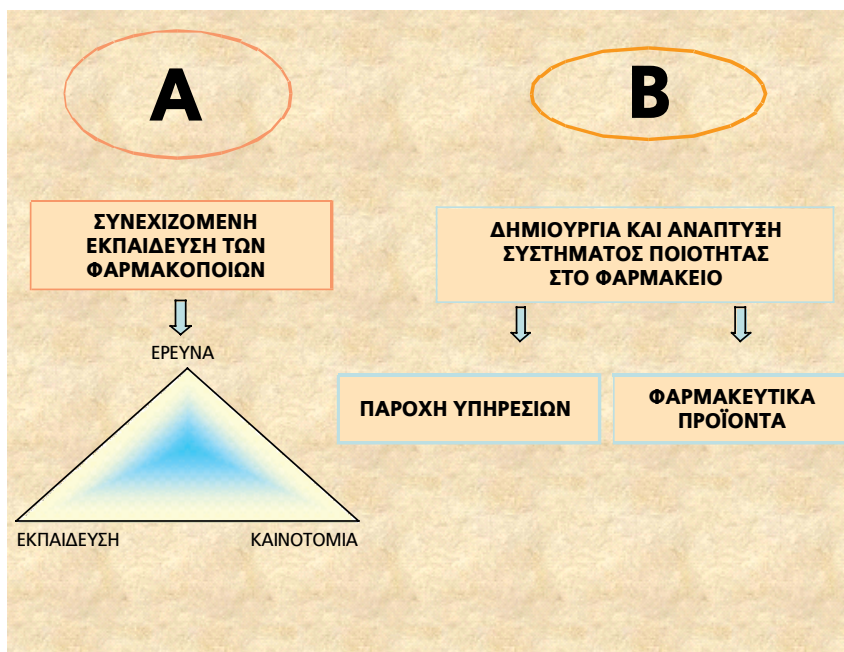
Ο μη κερδοσκοπικός Οργανισμός International Society of Pharmacovigilance (IsoP) έχει ως στόχο την επιστημονική ενημέρωση σε θέματα ασφάλειας των φαρμάκων σε όλες τις χώρες.

### 4. Ο ρόλος του έλληνα φαρμακοποιού

Οι επιστημονικές εξελίξεις στον χώρο των φαρμακευτικών προϊόντων είναι φανερό ότι καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ουσιαστικής συμμετοχής του Φαρμακοποιού στη διασφάλιση της κοινωνικής υγείας, προσφέροντας φαρμακευτικά προϊόντα ποιοτικά, ασφαλή και αποτελεσματικά.

Το ερώτημα είναι πως ο σύγχρονος Φαρμακοποιός μπορεί να επιτύχει τα παραπάνω, διεκδικώντας παράλληλα την αξιοπρεπή του επιβίωση και την ακόμα μεγαλύτερη κοινωνική του καταξίωση.

Στο Σχήμα 3 δίνεται μια απάντηση στο παραπάνω ερώτημα.



Σχήμα 3

Η ενεργοποίηση των απαιτήσεων του Σχήματος 3 θα οδηγήσει σε μια Ευρώπη ανταγωνιστική στο επίπεδο της οικονομίας της γνώσης, με συμμετοχή του Φαρμακοποιού στην καινοτομία της γνώσης και τη συμβολή του στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Τελειώνοντας, μπορούμε να πούμε ότι η συμβολή του Φαρμακοποιού του Φαρμακείου στη Φαρμακοεπαγρύπνηση, που αφορά στις Ανεπιθύμητες Ενέργειες που δεν αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών, μπορεί να γίνει μέσω της συμπλήρωσης της κίτρινης κάρτας και της εκπαίδευσης των ασθενών σε θέματα φαρμακευτικής αγωγής.

#### Βιβλιογραφία

1. Fung M. et al, Drug Information Journal 2001; 35:293-317
2. Woodcock J. et al, JAMA, 1999; 281:1728-1734
3. Lazarou J. et al, JAMA, 1998; 279:1200-1205